

A292

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55-141407

⑤ Int. Cl. ⁹ A 61 K 9/10 // A 61 K 31/19 37/22	識別記号	庁内整理番号 7057-4C 6408-4C 6617-4C	⑬ 公開 昭和55年(1980)11月5日 発明の数 2 審査請求 未請求 (全 4 頁)
--	------	---	--

⑭ アリール酢酸またはアリールプロピオン酸誘導体含有の非経口的投与溶液

⑯ 特 願 昭55-46321
⑯ 出 願 昭55(1980)4月10日
優先権主張 ⑯ 1979年4月11日 ⑯ 西ドイツ (DE) ⑯ P2914788.4

⑯ 発 明 者 ミクロス・ギツチ
ドイツ連邦共和国5000ケルン41
アム・ゼルフイースベルク12

⑯ 発 明 者 ゲッツ・リッツマン
ドイツ連邦共和国5000ケルン71
マリアンストラッセ104

⑯ 発 明 者 アドルジャン・エルデス
ドイツ連邦共和国5000ケルン91
ヴオーダンストラッセ50

⑯ 発 明 者 オイゲン・エツシエンベルク
ドイツ連邦共和国5000ケルン41
フィルホプストラッセ20

⑯ 出 願 人 アー・ナッターマン・ウント・
コンパニー・ゲゼルシャフト・
ミット・ベシユレンクテル・ハ
フツング
ドイツ連邦共和国5000ケルン30
ナッターマンアレー1

⑯ 代 理 人 弁理士 杉村暁秀 外1名

明 細 書

1. 発明の名称 アリール酢酸またはアリールプロピオン酸誘導体含有の非経口的投与溶液

2. 特許請求の範囲

- アリール酢酸またはアリールプロピオン酸の抗炎症性誘導体ならびに誘導質との水溶性複合体を含有する非経口的投与溶液。
- アリール酢酸誘導体またはアリールプロピオン酸誘導体対誘導質のモル比が溶液中で1:0.1~1:10である特許請求の範囲第1項記載の溶液。
- アリール酢酸誘導体またはアリールプロピオン酸誘導体がイブプロフェン、ナプロキセン、アルコファエナタ、ケトプロフェン、ジクロファエナタ、フェノプロフェン、トルメタン、フルビプロフェンまたはエプロフェンである特許請求の範囲第1項または第2項記載の溶液。
- 誘導質がフォスファチジルコリンである特

許請求の範囲第1項~第3項のいずれか1項に記載の溶液。

- アリール酢酸またはアリールプロピオン酸の抗炎症性誘導体ならびに誘導質との水溶性複合体を含有する非経口的投与溶液を製造するに当り、アリール酢酸またはアリールプロピオン酸の抗炎症性誘導体ならびに誘導質を混入させ、pH値を中性にすることを特徴とする溶液の製造方法。
- 混合を等浸透性溶液中で行う特許請求の範囲第5項記載の製造方法。
- アリール酢酸誘導体またはアリールプロピオン酸誘導体対誘導質のモル比が1:0.1~1:10である特許請求の範囲第3項または第4項記載の製造方法。

4. 発明の詳細な説明

本発明は抗炎症作用のある安定な非経口的投与溶液に関するもので、特にアリール酢酸誘導体またはアリールプロピオン酸誘導体および誘導質を含有する溶液に関するものである。

従来、例えばリヌーマチのような炎症性疾患の治療には、多数の有効な薬剤が長い間知られていない。炎症は慢性的の場合が多く、抗炎症性薬剤を用いた治療は長期にわたって行う必要があった。しかし、長期の治療に用いられる非ステロイドの抗炎症剤は、経口投与する場合、胃腸管の潰瘍形成や炎症のような不耐性の症状を起こし易い。

従って、胃腸管を迂回するか局部的に薬しい状態にさらされず、抗炎症作用を早く開始し、しかも持続性のある非ステロイド抗炎症剤の投与方法を利用できることが望ましい。

一般に抗リヌーマチ薬剤の半減期が短いため作用持続期間が十分でない故、さらにリヌーマチ患者に夜間睡眠剤を与える必要がある。より良好な生体有効性によって活性を持続させることは、より長い期間（特に夜間に休息できるように）治療レベルで作用することを可能とする。

最も重要な非ステロイド消炎剤はアリアル酢酸誘導体およびアリアルプロピオン酸誘導体である。従って従来これらの物質の経口の投与方法に對

する試みが欠けていた。

遊離酸の形では、アリアル酢酸およびアリアルプロピオン酸は水に不溶である。アルカリ金属塩の形では、水溶液中に速に溶解する。しかし、これらの薬液はpH以上のpH値を示す。従って、本来の望ましい非経口の方法では従来、これらの薬液の活性成分を投与することは不可能であった。

西独公開特許第2,710,170号公報には、わずかに水に溶解する物質の溶解性をミセル形成剤（胆汁酸）によって改良するため洗剤剤を使用している。

また、わずかに水に溶解する物質をリポソム（liposomes）の形で投与する試みが、西独公開特許第2,618,433号、第2,601,307号、第2,713,030号および第2,713,081号公報に記載されている。これらは、活性物質をフォスファチジルコリンおよび補助剤の小のうに封入してある。

調製法の性格から封入物質の収量は60%以下である。非封入活性物質を物理的方法によって包み込む方法で分離する必要がある。

リポソムの調製では、一般に溶媒としてクロロホルムを使用する必要がある。この極めて有毒な溶媒は、フォスファチジルコリンと非脂溶性複合体を形成するため（M. Okasaki, Chen, Phys. Lipids 1976, 17(1), 26.7）、封入されたクロロホルムをリポソムから除くことは不可能である。

危険な溶媒の代わりに、コレステロールおよびステアリルアミンまたはフォスファチジルコリンを、リポソムを調製する際、フォスファチジルコリンに添加する必要がある。ステアリルアミンおよびフォスファチジルコリンの毒性が知られているため、これらの物質を含む薬物の非経口の投与は危険である。

従くべきことに、アリアル酢酸誘導体およびアリアルプロピオン酸誘導体、例えばイブプロフェン（2-（4-（イソブチル）フェニル）-プロピオン酸）、ナプロキセン（2-（6-メトキシ-2-ナフチル）-プロピオン酸）、アトロフェナク（4-アリルオキシ-3-クロロフェニル）-アトロフェン（2-（3-ベンジルフェニル）-アトロフェン）、ジクロフェナク（2-（2,6-

ジクロロフェニル）-アトロフェン）、アトロプロフェン（2-（3-フェニルオキシ）フェニル）-アトロフェン）、トルメタン（1-メチル-5-（4-トリル）-ピロロール-2-イル）-アトロフェン）、フルビプロフェン（2-（2-フルオロプロピル）-4-イル）-アトロフェン）およびエプロフェン（2-（2-アトロイルヒドロキシ）-4-イル）-アトロフェン）等を、さらに補助剤を添加せずに、調剤によって安定な水溶液への転換が可能であることを見出した。これらの酸と調剤の水溶性複合体を新規に形成した。本薬液は非経口の投与（例えば筋肉内または静脈内注射）に非常に適してあり、持続性の炎症抑制作用を示す。

さらに、これら薬液は秀れた耐性および長い持続作用に特徴がある。

動物実験では、例えば、1回経口投与した場合に比較して、1回非経口的投与を行った11時間後には同じ量で作用が1〜4倍大きいことが判つた。

本発明の薬液は、各成分を一箇に用いて通常の方法によってかき混ぜ均質化して調製することが

できる。これは、あらかじめ成分のノゾを溶解する必要がある。

好ましい方法はアリアル脂酸またはアリアルプロピオン酸を10~100部の水に懸濁させ、脂質を添加し、混合物が均質になるまでは攪拌を続けることから成る。この方法における活性物質対脂質のモル比は1:0.3~1:10であり、好ましくは1:0.3~1:0.7であり、さらに好ましくは1:3~1:7である。

均質な溶液の調製または調製後に塩化ナトリウム、グルコース等の等浸透性溶液を与える添加物を加えることができる。また、例えば水酸化ナトリウム溶液または緩衝剤のような塩を、生理的pH値に近いpH値を示すように添加することも有利である。このように調製した溶液を通常の方法で殺菌してアンプルに充填するか、必要な場合に所望の形態に転換できる乾燥物質に凍結乾燥することができる。1mlあたり活性物質1~20mgの濃度にする事ができる。

使用する脂質の若干は酸化および光に耐性

であるため、保護ガス雰囲気のもとに酸素を排除する方法で行うのが有利である。光の排除もまた有利である。

適当な脂質は天然および合成の脂質である。適当な天然脂質(植物性または動物性)は特に、例えば大豆または卵から得られるフォスファチジルコリン、フォスファチジルエタノールアミン、フォスファチジルイノシトール、フォスファチジルセリン、スフィンゴエリン、セファリン、リソレシチン、フォスファチジルグリコール、カルジオリピン、プラズマロゲン、およびこれら脂質の混合物、例えば、フォスフォリボン[®]100(大豆から得た75%純度の天然フォスファチジルコリン)、フォスフォリボン[®]100H(大豆から得た75%純度の完全に水素添加したフォスファチジルコリン)、フォスフォリボン[®]80(大豆から得た脂質、フォスファチジルコリンを75%およびフォスファチジルエタノールアミンを15%含有)、フォスフォリボン[®]55(大豆から得たアルコール可溶性脂質、フォスファチジルコリンを55%

含有)等の市販のフォスファチジルコリンまたはフォスファチジルコリン混合物である。

適当な合成フォスファチジルの例として、ジヘキサデカノイルフォスファチジルコリン、ジヘキサデカノイルフォスファチジルコリン、ジオレイルフォスファチジルコリンおよびジリノイルフォスファチジルコリン、および特にジパルミトイルフォスファチジルコリンがある。

本発明の目的として述べた物質に関して、これらの脂質は利点をもち、これらの物質は生体内に生成し、容易に生体内で吸収し、長期間の治療において副次的影響を示さず(参照Wehrauch, U.S. Dept. of Agriculture, National Enquirer 4, 4, 1978, 33頁)、鎮痛または抗炎症作用をそれ自身は何ら示さない。

本発明の調製液は機械的・化学的に非常に安定である。化学的安定性を通常の方法、例えば薄層クロマトグラフィーにより試験した。重鎮に放置して分解しなかつた。上に述べた方法によつて調製した溶液はまた既知の方法によつて凍結乾燥す

ることができる(参照、西独特許第2,256,239号明細書)。凍結乾燥は極めて容易に水に溶ける乾燥物質を与える。貯蔵寿命は極めて良好である。従つて、5%の貯蔵濃度でも分解は見られない。

新規組成の抗炎症活性をヒルプレヒトによるラット足の浮腫試験(J. Hillebrecht, Arzneimitteelforschung 4, 607 (1954))によつて決定した。この試験において、体重200~250gのラットの1本の後足にカラグエニン(0.9% NaCl溶液に0.5g)を、1本の足につき0.1ml用いて、足底に注射して浮腫を発生させた。試験物質を体重1gあたり10mg以下で投与した後、足の容積を置換法によつて決定した。長期間の作用を試験するため、カラグエニン投与の4、6および8時間後に本物質を注射した。最終値は投与の8時間後に得た。各投与基準にて、10匹の同性のテストラットおよび10匹の同性のコントロールラットによつて試験を行い、さらに前述のラットと同数の異性のラットによつて繰り返した。試験液は、経口投与用の従来の組成と比較して明らかに持続

作用を示した。

次に本発明の実験例を示す。

実験例 1

フェノプロフェン 800 ㎎を蒸留水 8 ㎖にけん用させて、1N NaOH を用いて pH 値を 7 にする。フォスホリボン[®] 100 を 1,200 ㎎添加して溶液が均質になるまではげしくかきまぜる。この溶液に水を 100 ㎖にまで加えて再び簡単に混合する。殆んど無色の溶液を得る。

実験例 2

トルメタン 800 ㎎およびフォスホリボン 100 を 800 ㎎蒸留水 8 ㎖にげしくかきまぜて均質化させる。1N NaOH を用いて pH 値を 4.8 にして、混合液を蒸留水で 10 ㎖にする。淡黄色の溶液を得る。

実験例 3

実験例 2 に述べた手順に従つて、トルメタンの代りにナプロフェン 800 ㎎を使用する。

実験例 4

実験例 2 に述べた手順に従つて、トルメタンの

代りにイブプロフェン 800 ㎎を使用する。

実験例 5

トルメタン 200 ㎎およびフォスホリボン 100 を 2.5 ㎖蒸留水 50 ㎖に懸濁させて、40℃にすんだ溶液になるまで超音波で処理する。

特許出願人

ア・ナフターマン・ウント・コンパニー・
ゲゼルシャフト・イット・ベシユレンダアル・
ハフツング

代理人弁護士

杉 村 龍 秀

同 弁護士

杉 村 眞 作